·专家论坛·

基于肿瘤免疫微环境的淋巴瘤免疫治疗现状与挑战

胡慧洁，熊艳，夏铭馨，盛立霞

DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.01.002
【中图分类号】 R730.5　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2026)01-0005-04

淋巴瘤是一类源于淋巴结及淋巴组织的恶性肿瘤，也是最常见的血液系统恶性肿瘤之一。全球疾病负担研究显示，1990—2023 年淋巴瘤发病率呈持续上升趋势，且在不同性别、地区及年龄人群中存在显著差异[1]。传统治疗方案以化疗、放疗和造血干细胞移植为主，尽管利妥昔单抗等新药的应用改善了部分患者的预后，但对复发与耐药患者疗效有限[2]。

近年来，淋巴瘤分子机制与肿瘤免疫微环境（tumor immune microenvironment，TME）的深入解析表明，TME 异质性是导致免疫逃逸、治疗失败及应答差异的关键因素，凸显了靶向 TME 的必要性。免疫治疗正重塑治疗谱系，主要通过两种机制实现抗肿瘤效应：一种是通过免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）及抗体药物偶联物（antibody-drug conjugates，ADCs）等手段解除免疫抑制，另一种是通过细胞免疫治疗直接增强效应细胞功能[3]。本文聚焦 TME 特征下的免疫治疗策略，来系统评估其疗效异质性与机制挑战，并探讨联合治疗与个体化干预的未来方向。

1　淋巴瘤流行病学与免疫学基础

1.1　流行病学与疾病负担　淋巴瘤是高度异质的血液系统恶性肿瘤，主要分为霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma，HL）和非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma，NHL），其中 NHL 约占 90%[4]。根据 2022 年全球癌症负担（GLOBOCAN 2022）数据，NHL 与 HL 的年发病人数分别约 55.3 万与 8.2 万，年死亡人数分别达 25.0 万与 2.3 万[5]。我国是 NHL 高发国家，疾病负担近年呈增长趋势[6-7]，亟需开发更为有效的治疗策略。

1.2　TME 与分子异质性　TME 在淋巴瘤发生、发展中的作用日益凸显，是治疗应答异质性与免疫逃逸的驱动因素。经典型 HL（classic Hodgkin lymphoma，cHL）的 TME 特征为稀少 Reed-Sternberg（reed-sternberg，RS）细胞和大量免疫抑制细胞。单细胞与空间组学研究揭示，表达淋巴细胞活化基因 3（lymphocyte-activation gene 3，*LAG3*）、程序性死亡受体-1（programmed cell death-1，*PD-1*）和 T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域蛋白-3（T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3，*TIM-3*）的 T 细胞富集，与免疫耗竭及预后不良相关[8-9]。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma，DLBCL）具有高度分子异质性，抑制轴如 *PD-1*/程序性死亡配体-1（programmed death-ligand 1，*PD-L1*）、*TIM-3*/半乳糖凝集素-9（galectin-9，*Gal-9*）高频激活[10-12]。此外，驱动突变（如 *MYD88*、*CD79B*）与免疫抑制通路进一步加剧免疫逃逸，缩短患者生存期[13]。

综上所述，TME 组成与功能状态直接影响免疫治疗反应性，靶向 TME 重塑被认为是提高治疗响应与耐受性的核心策略。

2　免疫治疗策略与疗效分析

2.1　ICIs：解除 T 细胞制动　ICIs 通过阻断 T 细胞抑制性受体如 PD-1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4，CTLA-4）与配体的结合，解除免疫抑制、重启抗肿瘤

基金项目： 浙江省基础公益研究计划项目（LBY24H080002）；宁波市自然科学基金（2023J017）

作者单位： 315211 宁波，宁波大学医学部（胡慧洁，熊艳，夏铭馨，盛立霞）；宁波大学附属第一医院（盛立霞）

通信作者： 盛立霞，医学博士，主任医师，硕士研究生导师。浙江省中西医结合学会血液病专业委员会常务委员，宁波市医学会血液病学分会主任委员。Email：slx800408@163.com

免疫应答[14]。其疗效依赖 TME 中既存的免疫抑制通路，尤其适用于具有相应免疫逃逸特征的淋巴瘤亚型。针对 cHL 富含 PD-L1^{+}RS 细胞及抑制性 T 细胞的“炎症豁免”微环境，抗 PD-1 单抗已成为复发/难治性 cHL 的二线或移植后挽救治疗的 I 级推荐。一项多中心回顾性研究显示，抗 PD-1 治疗能控制疾病并延长总体生存（overall survival，OS）[15]，这在儿童及青少年患者中也得到验证[16]。然而，仅达到部分缓解（partial response，PR）或存在原发耐药的患者长期生存获益受限[15]，提示疗效与缓解深度、疾病状态密切相关。

基于原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤（primary mediastinal large B-cell lymphoma，PMBCL）特有的 *9p24* 基因异常及 *PD-L1* 高表达机制。帕博利珠单抗（Pembrolizumab）是首个获批用于复发/难治性 PMBCL 的 PD-1 抑制剂，KEYNOTE-013/170 临床试验研究显示，其客观缓解（objective response rate，ORR）率达 45%～ 48%，且缓解持久、安全性良好，印证了针对免疫检查点精准阻断的有效性[17]。

其他免疫检查点的探索也在进行，如阿替利珠单抗（Atezolizumab，抗 PD-L1 抗体）联合 R-CHOP 化疗方案治疗 DLBCL 患者的 3 年无进展生存（progression-free survival，PFS）率为 77.4%，OS 率为 87.2%[18]。伊匹木单抗（Ipilimumab，抗 CTLA-4 抗体）联合利妥昔单抗治疗滤泡性淋巴瘤（follicular lymphoma，FL）的 ORR 为 58%，中位 PFS 为 5.6 个月[19]。ICIs 在部分淋巴瘤亚型中疗效显著，但其总体应答率及持久性仍面临挑战，长期随访中观察到的心脏毒性等相关不良事件亦对治疗安全监测提出了更高要求[15,20-21]。

2.2　ADCs：精准递送细胞毒药物　ADCs 通过化学连接子偶联靶向肿瘤相关抗原的单克隆抗体与高效细胞毒药物，实现对肿瘤细胞的精准杀伤，其作用过程包括抗原结合、内吞、溶酶体降解及有效载荷释放[22]。

维布妥昔单抗（brentuximab vedotin，BV）是一种靶向 CD30 的偶联微管破坏剂，是首个获批于 cHL 治疗的 ADCs。基于 III 期 AETHERA 研究，BV 被确立为自体造血干细胞移植后高复发风险患者的巩固治疗方案[23]。在复发/难治性 cHL 中，BV 单药也是有效的挽救治疗选择[24]。更重要的是与 ICIs 联合应用已经成为当前的重要方向。维泊妥珠单抗（polatuzumab vedotin，Pola）靶向 CD79b 抗原，是另一种获批用于 DLBCL 治疗的 ADCs。III 期 POLARIX 研究显示，相较 R-CHOP 治疗，Pola-R-CHP 显著延长 PFS（2 年 PFS 率为 76.7% *vs* 70.2%）[25]。此外，Pola 在先前接受多线治疗的复发/难治性 DLBCL 患者中同样展现出良好前景[26]。

ADCs 疗效显著，但抗体内吞减少、溶酶体降解功能受损以及靶抗原表达下调均可能导致药物无法有效释放载荷，影响治疗效果[27]。未来可通过优化连接子稳定性、选择新靶点抗原或采用双靶向策略等手段克服耐药难题。

2.3　免疫细胞衔接器：重定向免疫效应的新策略　免疫细胞衔接器是一类基于双特异性抗体的治疗药物，可同时结合肿瘤特异性抗原与效应细胞表面受体，激活免疫细胞介导的肿瘤杀伤。按作用细胞类型不同，分为 T 细胞衔接器（T-cell engagers，TCEs）[28] 和 NK 细胞衔接器（NK-cell engagers，NKCEs）[29]，在 ICIs 无效的淋巴瘤患者中展现出重要临床潜力。

靶向 CD20、CD3 的 TCEs 已在复发/难治性 B 细胞 NHL 中展现出变革性疗效。II 期研究中 Glofitamab 的完全缓解率（complete response rate，CRR）为 39%，其中 78%缓解可维持 12 个月并且对既往接受 CAR-T 治疗的患者仍有效[30]。最新 STARGLO 研究显示，Glofitamab 联合 GemOx 可显著延长复发/难治性 DLBCL 患者的 OS[31]。

细胞衔接器疗效良好，但治疗相关毒性仍值得关注，如细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome，CRS）的发生率可达 44%～ 63%[32]。未来应加强剂量管理、风险预测及不良反应控制的研究，提高疗效安全比和广泛适用性。

2.4　过继性细胞治疗（adoptive cell therapy，ACT）：输注“活细胞药物”　ACT 通过向患者回输经体外扩增、激活或基因工程改造的免疫细胞，使其成为直接攻击肿瘤的“活体药物”，是肿瘤免疫治疗的最前沿[33]，包括嵌合抗原受体 T 细胞（Chimeric antigen receptor-T cell，CAR-T）疗法、CAR-NK 细胞以及 T 细胞受体工程化 T 细胞（T-cell receptor engineered T cell，TCR-T）等。

CAR-T 疗法是当前应用最广的 ACT，其中靶向 CD19 的自体 CAR-T 细胞疗法最为成熟，已被批准用于复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤。ZUMA-1 显示 Axicabtagene Ciloleucel 的 ORR 达 83%，CRR 为 58%[34]，并且在 5 年长期随访中 31%患者出现持续应答，91%的患者获得了多克隆 B 细胞恢复[35]。此外，

Lisocabtagene maraleucel 以及 Tisagenlecleucel 等 CAR-T 产品也被证实对复发难治性 B 细胞淋巴瘤具有可观的疗效。

CAR-NK 细胞疗法作为新兴策略，具有“即用型”及风险低等潜在优势。早期研究显示，靶向 CD19 的 CAR-NK 在 B 细胞淋巴瘤中 CRR 为 70%[36]；一款结合白介素 15（IL-15）的脐带血来源 CAR-NK 产品 FT596 在 I 期研究中亦显示出显著活性[37]。TCR-T 疗法通过让 T 细胞表达特异性 T 细胞受体，可识别由 MHC 分子呈递的肿瘤细胞内抗原，拓展了靶点范围[38]。早期研究中，CD19 特异性 TCR-T 在 DLBCL 中显示出高缓解率[39]，针对 EB 病毒（EBV）阳性淋巴瘤的 TCR-T 疗法也在探索（NCT07162012）。然而，该领域仍面临诸多挑战，包括制备复杂、成本昂贵、毒性反应、肿瘤抗原逃逸以及细胞体内持久性不足等生物学限制。

3　免疫治疗挑战与未来方向

3.1　联合治疗：克服耐药与应答不足　尽管免疫治疗在淋巴瘤中取得突破，单药方案仍受限于疗效不足、复发率高及免疫逃逸等问题，联合治疗成为提升应答率与缓解深度的关键策略。当前探索较为深入的模式包括 ADCs 与 ICIs 联合，如 loncastuximab tesirine 联合 PD-1 抑制剂在复发/难治性 DLBCL 中展现协同抗肿瘤活性正进入 II 期临床[40]；T 细胞双抗联合化疗，如 epcoritamab、glofitamab 与标准方案联合在多项 DLBCL 试验已获 FDA 批准[41]；CAR-T 联合 ICIs，如 CAR-T 与 PD-1 抑制剂序贯应用亦观察到缓解率改善[42]。然而，叠加毒性风险依然存在，如何实现机制互补与毒性可控，将成为未来联合治疗设计的核心。

3.2　个体化治疗：应对异质性与治疗耐受　淋巴瘤异质性强，其 TME 成分复杂，影响免疫治疗效果与耐受性。单细胞多组学与空间组学的兴起为解析 TME 中免疫细胞构成、状态及互作机制提供精确图谱[43]。研究显示，TME 中 B 细胞、$CD8^+$ T 细胞、NK 细胞及巨噬细胞呈现功能差异，决定了个体间应答有差异[44]。未来治疗策略应聚焦 TME 特征解析与免疫亚型识别，以实现高效低毒的个体化治疗路径。

综上所述，免疫治疗在淋巴瘤中展现出广阔前景，但面临疗效异质、耐药复发、脱靶毒性等挑战。深入解析 TME 与分子机制，发展联合与个体化策略，是提升免疫治疗有效性与可及性的核心路径。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Collaborators G2C. The global, regional, and national burden of cancer, 1990-2023, with forecasts to 2050: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023[J]. Lancet, 2025, 406 (10512): 1565-1586.

[2] Zhou N, Choi J, Grothusen G, et al. DLBCL-associated NOTCH2 mutations escape ubiquitin-dependent degradation and promote chemoresistance[J]. Blood, 2023, 142(11): 973-988.

[3] Szeto G L, Finley S D. Integrative approaches to cancer immunotherapy[J]. Trends Cancer, 2019, 5(7): 400-410.

[4] Khoury J D, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms[J]. Leukemia, 2022, 36(7): 1703-1719.

[5] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[6] He S Y, Xia C F, Li H, et al. Cancer profiles in China and comparisons with the USA: A comprehensive analysis in the incidence, mortality, survival, staging, and attribution to risk factors[J]. Sci China Life Sci, 2024, 67(1): 122-131.

[7] Liu W P, Liu J M, Song Y Q, et al. Burden of lymphoma in China, 1990-2019: An analysis of the global burden of diseases, injuries, and risk factors study 2019[J]. Aging, 2022, 14(7): 3175-3190.

[8] Aoki T, Chong L C, Takata K, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals disease-defining T-cell subsets in the tumor microenvironment of classic Hodgkin lymphoma[J]. Cancer Discov, 2020, 10(3): 406-421.

[9] Aoki T, Jiang A X, Xu A, et al. Spatially resolved tumor microenvironment predicts treatment outcomes in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(9): 1077-1087.

[10] Chapuy B, Stewart C, Dunford A J, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes[J]. Nat Med, 2018, 24(5): 679-690.

[11] Kotlov N, Bagaev A, Revuelta M V, et al. Clinical and biological subtypes of B-cell lymphoma revealed by microenvironmental signatures[J]. Cancer Discov, 2021, 11(6): 1468-1489.

[12] Ye X F, Wang L, Nie M, et al. A single-cell atlas of diffuse large B cell lymphoma[J]. Cell Rep, 2022, 39(3): 110713.

[13] Zhang T T, Liu H Q, Jiao L, et al. Genetic characteristics involving the PD-1/PD-L1/L2 and CD73/A2aR axes and the immunosuppressive microenvironment in DLBCL[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10 (4): e004114.

[14] Arafat H M. A comprehensive review of immune checkpoint inhibitors for cancer treatment[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143(Pt 2): 113365.

[15] Liu W P, Lin N J, Feng X Q, et al. Long-term survival benefit of

anti-PD-1 therapy in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 356.

[16] Davis K L, Fox E, Merchant M S, et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): A multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): 541-550.

[17] Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(34): 3291-3299.

[18] Younes A, Burke J M, Cheson B D, et al. Safety and efficacy of atezolizumab with rituximab and CHOP in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood Adv, 2023, 7(8): 1488-1495.

[19] Tuscano J M, Maverakis E, Groshen S, et al. A phase I study of the combination of rituximab and ipilimumab in patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(23): 7004-7013.

[20] Salem J E, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: An observational, retrospective, pharmacovigilance study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19 (12): 1579-1589.

[21] Blum S M, Zlotoff D A, Smith N P, et al. Immune responses in checkpoint myocarditis across heart, blood and tumour[J]. Nature, 2024, 636(8041): 215-223.

[22] Thomas A, Teicher B A, Hassan R. Antibody – drug conjugates for cancer therapy[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): e254-e262.

[23] Moskowitz C H, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2015, 385(9980): 1853-1862.

[24] Wagner C B, Boucher K, Nedved A, et al. Effect of cumulative dose of brentuximab vedotin maintenance in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant: An analysis of real-world outcomes[J]. Haematologica, 2023, 108(11): 3025-3032.

[25] Tilly H, Morschhauser F, Sehn L H, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2022, 386(4): 351-363.

[26] Abrisqueta P, Gonzalez-Barca E, Panizo C, et al. Polatuzumab vedotin plus rituximab and lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A cohort of a multicentre, single-arm, phase 1b/2 study[J]. Lancet Haematol, 2024, 11(2):e136-e146.

[27] Drago J Z, Modi S, Chandarlapaty S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(6): 327-344.

[28] Lim K, Zhu X S, Zhou D S, et al. Clinical pharmacology strategies for bispecific antibody development: Learnings from FDA-approved bispecific antibodies in oncology[J]. Clin Pharmacol Ther, 2024, 116(2): 315-327.

[29] Zhu A, Bai Y, Nan Y Y, et al. Natural killer cell engagers: From bi-specific to tri-specific and Tetra-specific engagers for enhanced cancer immunotherapy[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(11): e70046.

[30] Dickinson M J, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2022, 387(24): 2220-2231.

[31] Abramson J S, Ku M, Hertzberg M, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): A global phase 3, randomised, open-label trial[J]. Lancet, 2024, 404(10466):1940-1954.

[32] Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: A phase I trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(18):1959-1970.

[33] Xu F F, Ni Q K, Gong N Q, et al. Delivery systems developed for treatment combinations to improve adoptive cell therapy[J]. Adv Mater, 2024, 36(40): e2407525.

[34] Locke F L, Ghobadi A, Jacobson C A, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): A single-arm, multicentre, phase 1-2 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(1): 31-42.

[35] Neelapu S S, Locke F L, Bartlett N L, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2017, 377(26): 2531-2544.

[36] Liu E L, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors[J]. N Engl J Med, 2020, 382(6): 545-553.

[37] Ghobadi A, Bachanova V, Patel K, et al. Induced pluripotent stem-cell-derived CD19-directed chimeric antigen receptor natural killer cells in B-cell lymphoma: A phase 1, first-in-human trial[J]. Lancet, 2025, 405(10473): 127-136.

[38] Plewa N, Poncette L, Blankenstein T. Generation of TGFβR2 (-1) neoantigen-specific HLA-DR4-restricted T cell receptors for cancer therapy[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(2): e006001.

[39] Li C G, Zhou F, Wang J, et al. Novel CD19-specific γ/δ TCR-T cells in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 5.

[40] Caserta S, Campo C, Cancemi G, et al. Bispecific antibodies and antibody-drug conjugates in relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma, focusing on diffuse large B-cell lymphoma[J]. Cancers, 2025, 17(15): 2479.

[41] Brooks T R, Zabor E C, Bedelu Y B, et al. Real-world outcomes of patients with aggressive B-cell lymphoma treated with epcoritamab or glofitamab[J]. Blood, 2025, 146(18): 2177-2188.

[42] Xue B, Zhou J, Chen X, et al. Sequential PD-1 inhibitors as consolidative therapy post-CD19 CART in relapsed/refractory NHL: A propensity score matching cohort study[J]. J Transl Med, 2025, 23 (1): 1247.

[43] Le J Y, Dian Y T, Zhao D Z, et al. Single-cell multi-omics in cancer immunotherapy: From tumor heterogeneity to personalized precision treatment[J]. Mol Cancer, 2025, 24(1): 221.

[44] Li F, Xue K, Pei L Y, et al. Single cell analysis of pan-cancer tumor microenvironment in immunotherapy[J]. Hum Mol Genet, 2025, 34 (17): 1446-1457.

收稿日期：2025-12-20

（本文编辑：钟美春）